



UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI

MANIFESTĂRI
EXTRAINTESTINALE ÎN BOALA
INFLAMATORIE INTESTINALĂ
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Cristina CIJEVSCHI PRELIPCEAN

Doctorand:

Anca MARINEAȚĂ (CARDONEANU)

2018

Teza de doctorat cuprinde:

- O parte generală structurată în 2 capitole care totalizează 40 de pagini
- O parte personală organizată în 2 capitole care totalizează 140 de pagini
- Bibliografia tezei cuprinde 337 de referințe bibliografice
- Listă de abrevieri
- 71 de figuri repartizate astfel: capitolul I – 8 figuri, capitolul II – 8 figuri, capitolul III – 27 figuri, capitolul IV – 28 figuri
- 99 de tabele repartizate după cum urmează: capitolul I – 1 tabel, capitolul II – 1 tabel, capitolul III – 38 tabele, capitolul IV – 59 tabele
- Lista articolelor ISI și BDI publicate pe parcursul cercetării doctorale

Notă: Prezentul rezumat redă selectiv bibliografia și iconografia în text, respectând numerotarea și cuprinsul din teză.

Cuvinte cheie: manifestări extraintestinale, boala Crohn, colită ulcerativă, microbiota intestinală, spondilită anchilozantă

CUPRINS

LISTĂ DE ABREVIERI.....iii

INTRODUCERE.....iv

PARTEA GENERALĂ

I. MANIFESTĂRI EXTRAINTESTINALE ÎN BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ.....1

I.1. Considerații generale privind boala inflamatorie intestinală.....1

I.2. Boala Crohn.....3

I.3. Colita ulcerativă.....6

I.4. Considerații generale privind manifestările extraintestinale în boala inflamatorie intestinală.....8

I.5. Manifestări osteoarticulare în boala inflamatorie intestinală.....10

I.6. Manifestări cutanate în boala inflamatorie intestinală.....17

I.7. Manifestări hepatobiliare și pancreatice în boala inflamatorie intestinală.....19

I.8. Manifestări oftalmologice în boala inflamatorie intestinală.....21

I.9. Manifestări reno-urinare în boala inflamatorie intestinală.....23

I.10. Manifestări pulmonare în boala inflamatorie intestinală.....24

I.11. Manifestări cardiovasculare în boala inflamatorie intestinală.....	26
I.12. Manifestări neurologice în boala inflamatorie intestinală.....	28
II. MICROBIOTA INTESTINALĂ.....	29
II.1. Definiție, structură, roluri.....	29
II.2. Rolul disbiozei intestinale în bolile sistemice auto-inflamatorii.....	32
II.3. Disbioza intestinală în bolile inflamatorii intestinale.....	34
II.4. Disbioza intestinală în spondilartrite/spondilita anchilozantă.....	37
II.5. Disbioza intestinală – modalități terapeutice.....	39
II.6. Metode de analiză și cuantificare a microbiotei intestinale.....	40

PARTEA PERSONALĂ

III. MANIFESTĂRI EXTRAINTESTINALE ÎN BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ ÎN NORD-ESTUL ROMÂNIEI.....	41
III.1. Introducere.....	41
III.2. Motivația și obiectivele cercetării.....	41
III.3. Material și metode de lucru.....	42
III.4. Rezultate.....	45
III.5. Discuții.....	77

III.6. Concluzii.....	87
IV. MICROBIOTA INTESTINALĂ ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE CU ȘI FĂRĂ AFECTARE ARTICULARĂ.....	89
IV.1. Motivația și obiectivele cercetării.....	89
IV.2. Material și metode de lucru.....	89
IV.3. Rezultate.....	99
IV.4. Discuții.....	144
IV.5. Concluzii.....	158
V.DIFICULTĂȚI ȘI LIMITE ALE CERCETĂRII....	161
VI.ORIGINALITATEA CERCETĂRII.....	162
VII. PERSPECTIVE DESCHISE DE CERCETAREA PERSONALĂ ȘI DIRECȚII VIITOARE DE STUDIU.....	163
VIII. BIBLIOGRAFIE.....	164

INTRODUCERE

Alături de manifestările gastrointestinale clasice ale bolilor inflamatorii intestinale, un număr mare de pacienți prezintă manifestări extraintestinale care pot afecta diferite organe și sisteme. Prezența acestor manifestări este dovada certă a faptului că inflamația nu se limitează doar la tractul intestinal, bolile inflamatorii intestinale fiind considerate afecțiuni sistemice.

Manifestările extraintestinale se pot asocia cu creșterea morbidității sau pot fi chiar primul simptom al afectării intestinale. Unele dintre aceste manifestări sunt mai frecvent asociate cu colita ulcerativă: manifestările articulare, cutanate, oculare sau orale; altele se află în legătură cu disfuncția intestinului subțire: litiaza renală, litiaza biliară; alte manifestări sunt nespecifice: osteoporoza, boala hepatobiliară, amiloidoza. Distincția dintre manifestările extraintestinale determinate de boala intestinală și cele secundare tratamentului poate fi extrem de dificilă, uneori chiar imposibilă.

Pacienții diagnosticați cu boală inflamatorie intestinală și manifestări extraintestinale necesită o evaluare clinică și paraclinică amănunțită, un screening adaptat și un diagnostic precoce. Tratamentul trebuie individualizat, luând în considerare evoluția acuzelor extraintestinale, uneori fiind necesară o abordare multidisciplinară.

Studiul microbiotei intestinale reprezintă un subiect de actualitate, iar tehnicile noi de biologie moleculară și de microbiologie au permis evaluarea și identificarea diversității speciilor bacteriene. Încă de la naștere, microbiota intestinală normală participă la dezvoltarea funcției intestinale, modulează sistemul imun, contribuie la reglarea și menținerea funcției barierei intestinale, conferă protecție împotriva infecțiilor și toleranță la alimentele

ingerate. Analiza microbiotei intestinale rămâne încă o provocare, disbioza intestinală având un rol cert în patogenia, evoluția și răspunsul terapeutic al acestor afecțiuni autoinflamatorii.

Pornind de la aceste premize, am considerat oportună efectuarea acestei lucrări structurată în 2 părți. O primă parte include analiza manifestărilor extraintestinale la pacienții cu boală inflamatorie intestinală din regiunea de N-E a României. Cea de-a doua parte a tezei, se axează pe analiza microbiotei intestinale la pacienții cu afecțiuni inflamatorii intestinale care asociază sau nu manifestări articulare.

CAPITOLUL III

MANIFESTĂRI EXTRAINTESTINALE ÎN BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ ÎN NORD-ESTUL ROMÂNIEI

Obiective propuse:

1. analiza epidemiologică a pacienților cu BII din N-E României (caracteristicile demografice, clinice și terapeutice)
2. analiza epidemiologică a pacienților cu BII și MEI în lotul studiat (incidența MEI, caracteristicile demografice, clinice și terapeutice)
3. stabilirea factorilor de risc asociați cu apariția MEI la pacienții cu BII
4. stabilirea corelațiilor dintre MEI și localizarea și fenotipul BII
5. evaluarea complicațiilor intestinale la pacienții cu BII și stabilirea unor corelații dintre complicațiile intestinale și MEI

Material și metodă: Am realizat un studiu retrospectiv care cuprinde o cazuistică de 517 pacienți cu inflamație intestinală (BC, UC sau colită nediferențiată - CN) diagnosticați în perioada 1975-2016, în regiunea N-E a României, extrași din proiectul IBD (Inflammatory Bowel Disease) Prospect și care aparțin centrului universitar Iași. IBD Prospect reprezintă o infrastructură informatică realizată prin colectarea de date despre BII la nivel național.

Studiul include un număr mare de cazuri - 517 pacienți - dintre care doar 513 au prezentat toate datele necesare analizei. Pacienții incluși în proiectul IBD Prospect au fost analizați complex, din punct de vedere anamnestice, clinic și paraclinic. S-a avut în vedere evidențierea următoarelor MEI: artrită, SI/SA, eritem nodos, pyoderma gangrenosum, uveită/episclerită, pericolangită, CSP, litiază renală oxalică, amiloidoză renală, ureterohidronefroză, infecții urinare trenante. Dintre complicațiile intestinale au fost luate în considerare: abcesele, fistulele intestinale sau perianale, stenozele, prezența megacolonului toxic, a perforației intestinale, Hdi sau asocierea malignităților.

Rezultate: În funcție de fenotipul afecțiunii, s-au înregistrat 368 cazuri (71,2%) de UC, 135 cazuri (26,1%) de BC și 10 cazuri de CN (1,9%). În N-E României au predominat cazurile de UC comparativ cu BC (368 vs 135), raportul fiind de aproximativ 3:1. În România putem vorbi despre prezența unui gradient N-S, E-V în ceea ce privește incidența cazurilor de BII. În grupul pacienților cu BC au predominat cazurile de sex feminin (51,1% vs 48,9%), iar în grupul celor diagnosticați cu UC a predominat sexul masculin (60,3% vs 39,7%). Vârsta medie înregistrată a fost de 48,24±15,11 ani. Pacienții cu UC au prezentat o vârstă mai înaintată comparativ cu restul cazurilor. Majoritatea pacienților

incluși, atât cei cu fenotip de BC, cât și cei cu UC, au provenit din mediul urban (70,4% vs 65,2%). Se punctează astfel, o dată în plus, rolul procesului continuu de industrializare a populației în creșterea riscului de apariție a BII.

Vârful de incidență a cazurilor cu BII s-a înregistrat în anul 2012, având o tendință crescătoare a prevalenței în perioada următoare de timp. Numărul cazurilor de BII a crescut considerabil în ultimii 20 de ani, aproape triplându-se.

În lotul de studiu au fost identificate 51 de cazuri cu BII și MEI. În regiunea de N-E a României, prevalența MEI la pacienții cu BII a fost de 9,9%. S-a observat faptul că, incidența MEI a urmat incidența BII. Astfel, cu cât a crescut numărul cazurilor de BII de-a lungul anilor, cu atât mai frecvente au fost și MEI. Cu toate acestea, prevalența MEI în N-E României se păstrează la un nivel destul de scăzut comparativ cu țările din restul Europei.

În lotul de studiu au fost evidențiate 38 de cazuri cu manifestări articulare (dintre care 26 manifestări periferice de tip artrită și 12 manifestări axiale - SI/SA), 6 cazuri cu afectare cutanată (2 cazuri - eritem nodos, 4 cazuri - pyoderma gangrenosum), 3 cazuri uveită, 1 caz CSP, 3 cazuri litiază renală oxalică, 8 cazuri infecții urinare trenante. 6 pacienți au prezentat asocieri între multiple MEI: 2 cazuri artrită + pyoderma gangrenosum, 1 caz SI/SA + pyoderma gangrenosum, 2 cazuri uveită + artrită, 1 caz asociere multiplă dintre uveită + litiază renală oxalică + infecții urinare trenante + artrită. Ca și particularitate, s-a observat faptul că, toți pacienții cu MEI multiple, au asociat cel puțin o manifestare articulară periferică sau axială.

Cele mai frecvente MEI au fost cele musculoscheletale (7,4%), urmate de manifestările renale (3,2%), manifestările cutanate (1,2%), oculare (0,6%) și de

cele hepatobiliare (0,2%). În lotul studiat, MEI au apărut cu o frecvență mai mare la pacienții diagnosticați cu BC față de UC. La pacienții cu BC s-au evidențiat mai frecvent manifestări articulare, pyoderma gangrenosum, uveită și litiază renală oxalică, în timp ce, în rândul pacienților diagnosticați cu UC, s-a remarcat un raport al cotelor mai crescut pentru CSP.

Manifestările musculoscheletale s-au dovedit a fi cele mai frecvente MEI (n=38, 74,5%). Pacienții diagnosticați cu BC au prezentat un risc de 3,48 ori mai mare de a dezvolta manifestări articulare comparativ cu restul pacienților. 45% dintre cazurile de BC și simptome articulare s-au corelat cu o formă ilio-colonică de boală. Majoritatea cazurilor au prezentat un fenotip inflamator (n=13; 65%). Pacienții cu UC și manifestări articulare au fost în număr de 18. Analiza riscului a demonstrat faptul că UC reprezintă tot un factor de risc pentru apariția manifestărilor articulare (OR=1,321). Dintre cele 17 cazuri de UC și manifestări articulare, 7 au prezentat o formă colică stângă (p=0,155) de boală.

Manifestările articulare de tip axial (SI/SA) au avut o frecvență mult mai scăzută față de cele de tip periferic (artrită) (31,58% vs 68,42%). Atât în grupul pacienților cu BC, cât și la cei cu UC, au predominat cazurile de artrită. Însă artrita s-a dovedit a fi mai frecventă la pacienții diagnosticați cu BC față de UC (61,5% vs 38,5%). Artrita a fost de 2 ori mai frecventă la pacienții cu BC comparativ cu brațul fără MEI. Pacienții cu UC au dezvoltat mai frecvent SI/SA în comparație cu bolnavii cu BC (66,7% vs 33,3%).

În lotul studiat, s-au înregistrat 66 de cazuri de complicații intestinale, însumând o prevalență de 12,9% (mai mare decât incidența MEI). Pacienții cu BC au avut un risc de 12,5 ori mai mare de a dezvolta complicații intestinale comparativ cu pacienții cu UC. UC s-a evidențiat a fi factor

protectiv pentru dezvoltarea complicațiilor intestinale (OR=0,080).

În grupul pacienților cu BC s-au evidențiat 49 de cazuri care au prezentat complicații intestinale. Cele mai frecvente au fost stenozele intestinale (21 cazuri, 42,85%), urmate de fistule (10 cazuri, 20,4%) și abcese (5 cazuri, 10,2%). În rândul pacienților cu UC și complicații intestinale (n=16) au predominat cazurile de Hdi (n=7; 43,75%). Rata de apariție a malignităților a fost dublă față de pacienții diagnosticați cu BC (n=4; 25%).

Asocierea dintre complicațiile intestinale și MEI a fost evidențiată la 15 pacienți. În urma analizei statistice, riscul de a dezvolta complicații intestinale s-a dovedit a fi de 3,35 ori mai mare la pacienții care au avut și MEI comparativ cu restul cazurilor. Asocierea complicații intestinale - MEI a fost mult mai frecventă în grupul pacienților cu BC față de UC (n=12 vs n=3).

Concluzii: În regiunea de N-E a României au predominat cazurile de UC, raportul UC:BC fiind de aproximativ 3:1. Numărul total al cazurilor de BII a crescut considerabil în ultimii 20 de ani. În 51 de cazuri (9,9%) s-au evidențiat MEI, prevalența acestora fiind relativ scăzută în comparație cu alte zone geografice. Pe primul loc ca și frecvență în cadrul MEI s-au înregistrat manifestările articulare, urmate de manifestările renale. Un procent ridicat de pacienți au prezentat asocieri între multiple MEI. Riscul de a dezvolta complicații intestinale a fost de 3,35 ori mai mare în cazurile care au asociat și MEI, mai ales în situația fenotipului de BC. Fenotipul stenozant și localizare ileo-colonică de BC au favorizat asocierea dintre complicațiile intestinale și MEI.

CAPITOLUL IV

MICROBIOTA INTESTINALĂ ÎN BII CU ȘI FĂRĂ AFECTARE ARTICULARĂ

Obiective propuse:

1. Analiza descriptivă a grupelor de pacienți incluși în studiu: vârstă, statut social, mediul de proveniență, statusul de fumător, indicele de masă corporală (IMC)
2. Analiza din punct de vedere paraclinic (biologic) a pacienților incluși în studiu
3. Analiza și cuantificarea ADN-ului extras din probe (concentrație, cantitate, puritate)
4. Analiza particularităților microbiotei intestinale în funcție de fiecare afecțiune
5. Corelații între grupurile bacteriene și principalele caracteristici ale afecțiunilor analizate (fenotip de boală, tratament, scoruri de activitate, investigații paraclinice, IMC, fumat)

Material și metodă: Am realizat un studiu prospectiv, de tip caz-control, care a cuprins o cazuistică de 124 de pacienți repartizați astfel:

- Grupul pacienților cu BC a totalizat 20 cazuri
- Grupul pacienților cu UC a totalizat 27 cazuri
- Grupul pacienților cu SA a totalizat 28 cazuri
- Grupul pacienților cu BII + SA a totalizat 17 cazuri
- Grupul pacienților control a totalizat 32 cazuri

Analiza microbiotei intestinale s-a realizat prin examen real-time PCR din materiile fecale. Pentru extracția ADN-ului bacterian s-a utilizat kitul GenElute™ Stool DNA Isolation Kit, Sigma Aldrich. Cuantificarea și puritatea ADN-ului izolat au fost determinate prin spectrofotometrie.

Pentru izolarea speciilor bacteriene țintă au fost folosiți primeri specifici verificați cu programul OligoAnalyzer 3.1. Reacția PCR s-a realizat prin metoda SYBR Green pe bază de fluorocromi intercalari.

Principalele structuri bacteriene investigate au fost: bacteriile totale, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium coccoides* (XIVa) (*C. Coccoides*), *Clostridium leptum* (IV) (*C. Leptum*), *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. Prausnitzii*), *Lactobacillus*, *Escherichia coli* (*E. Coli*).

Rezultate: Diversitatea microbiotei intestinale a fost scăzută în toate cazurile investigate (BC, UC, SA, BII+SA) comparativ cu brațul control. Cea mai săracă microbiota intestinală a fost evidențiată la pacienții cu BC.

Disbioza intestinală în BC s-a caracterizat prin creșterea grupurilor *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* și *E. coli* urmată de scăderea numerică a *F. prausnitzii*, *C. coccoides*, *C. leptum*. Cea mai importantă creștere s-a evidențiat pentru *Bacteroides*, iar cel mai scăzut procentaj bacterian pentru *F. prausnitzii*.

Disbioza intestinală în cazurile de UC nu a diferit semnificativ față de BC, însă nu a fost la fel de pronunțată. Între BC și UC s-au înregistrat diferențe doar pentru grupul bacterian *C. coccoides* semnificativ mai scăzut la pacienții cu BC. Disbioza intestinală în UC s-a caracterizat prin creșterea numerică a grupurilor *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* și *E. coli*, urmată de scăderea numerică a *F. prausnitzii*, *C. coccoides*, *C. leptum*.

Disbioza intestinală la pacienții cu SA s-a caracterizat prin creșterea numerică a *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *E. coli* și scăderea importantă a *Bacteroides*, *C. coccoides*, *C. leptum* și *F. prausnitzii*. Compoziția microbiotei intestinale în cazurile de SA s-a apropiat de cea a grupului control,

singurele diferențe semnificative înregistrându-se pentru *C. leptum* și *E. coli*.

Comparând grupul SA cu BC s-au observat următoarele: *C. coccoides*, *C. leptum* și *F. prausnitzii* au înregistrat o creștere numerică în SA, în timp ce *Bacteroides*, *Lactobacillus* și *E. coli* au fost mai crescute numeric la pacienții cu BC. Comparând grupul SA cu UC s-a înregistrat o scădere a speciilor bacteriene *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* și *E. coli* în SA. Disbioza intestinală în SA a fost mai puțin accentuată comparativ cu BC și UC.

Disbioza intestinală în brațul BII+SA a prezentat următoarele caracteristici: cel mai ridicat nivel bacterian s-a înregistrat pentru *Bacteroides*, iar cel mai scăzut pentru *Bifidobacterium*; nivele intermediare bacteriene au fost evidențiate pentru *C. coccoides*, *C. leptum*, *E. coli* și *F. prausnitzii*. Diferențele între grupul BII+SA și BC au constat în creșterea semnificativă a *C. coccoides*, *C. leptum* și *F. prausnitzii* în brațul BII+SA, însoțite de scăderea importanță a *Bifidobacterium*. Aceleași diferențe s-au înregistrat și între BII+SA și UC, cu excepția *F. prausnitzii*.

Comparând grupul BII+SA cu brațul SA s-a constatat numai scăderea semnificativă a speciei *Bacteroides* la pacienții cu SA. Disbioza intestinală în brațul BII+SA a fost mai puțin accentuată comparativ cu pacienții diagnosticați cu BII (BC, UC), însă mai pronunțată față de SA.

Cantitatea bacteriilor totale a fost semnificativ crescută numeric în forma ileo-colonică de BC comparativ cu forma colonică. Și nivelul de *Lactobacillus* a prezentat valori ridicate în forma ileo-colonică de BC. Pentru cazurile de UC, doar cantitatea de *Bacteroides* a prezentat creșteri semnificative în forma colică stângă de boală comparativ cu forma extinsă (pancolică).

Scorul CDAI s-a corelat invers proporțional cu cantitatea bacteriilor totale și cu nivelul de *Bacteroides*. Scorul Mayo s-a corelat cu nivelul de *Lactobacillus* și *E. coli*.

Scorurile de activitate BASDAI și BASFI nu s-au asociat semnificativ statistic cu nici un grup bacterian la pacienții cu SA. Situația a fost însă diferită pentru brațul cazurilor BII+SA în care scorul BASDAI s-a corelat direct proporțional cu *F. prausnitzii* și *Lactobacillus* și invers proporțional cu nivelul bacteriilor totale; scorul BASFI s-a asociat direct proporțional cu *F. prausnitzii*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* și *E. coli* și indirect cu bacteriile totale.

Folosirea tratamentului sintetic (steroizi, budesonid, 5ASA, SSZ, AZA, MTX) a determinat o ameliorare semnificativă a disbiozei intestinale în brațul cazurilor cu UC, cât și în cel de asociere BII+SA. Asocierea dintre tratamentul sintetic și cel biologic (agenți anti-TNF α) s-a corelat cu ameliorarea disbiozei intestinale la pacienții cu BC și UC.

Concluzii: Diversitatea microbiotei intestinale a fost scăzută în toate brațele analizate comparativ cu grupul control. În funcție de modificările microbiotei intestinale, grupurile au fost împărțite în: disbioză accentuată – BC, UC; disbioză intermediară – BII+SA; disbioză ușoară – SA. Asocieri semnificative au fost demonstrate statistic între numeroși parametri clinici și paraclinici și compoziția microbiotei intestinale. Cu cât a fost mai extinsă inflamația intestinală în BC, cu atât a fost mai accentuată disbioza intestinală, fapt care nu s-a susținut și pentru fenotipul de UC. Cu cât a crescut scorul CDAI, cu atât s-a accentuat disbioza intestinală. De asemenea, ameliorarea inflamației intestinale în UC a fost urmată de ameliorarea disbiozei intestinale.

CAPITOLUL VI

ORIGINALITATEA CERCETĂRII

Analiza MEI la pacienții cu BII reprezintă un subiect de actualitate datorită creșterii importante a numărului de BII din ultima perioadă de timp, însoțită și de creșterea frecvenței și diversității MEI. Acest studiu prezintă cele mai noi date epidemiologice, clinice și paraclinice asociate. O notă de originalitate a fost dată prin calcularea riscului acestor pacienți cu BII de a dezvolta MEI, mai ales a celor articulare. Ca element de originalitate, s-au analizat și corelațiile dintre complicațiile intestinale și MEI. Mai mult, s-a calculat riscul pacienților care prezintă complicații intestinale de a dezvolta MEI.

Analiza microbiotei intestinale la pacienții cu BII cu sau fără manifestări articulare reprezintă o noutate în țara noastră, fiind prima lucrare de acest tip. Rezultatele obținute au oferit date concrete despre modificările microbiene intestinale la pacienții cu BII (BC, UC), SA și asociere dintre BII+SA din regiunea de N-E a României.

Originalitatea studiului microbiotei a constat în caracterizarea disbiozei intestinale în toate loturile studiate. De asemenea, rezultatele au prezentat amănunțit corelațiile dintre compoziția microbiotei intestinale și parametrii demografici, clinici, paraclinici și terapeutici ai cazurilor incluse. În mod particular, au fost evidențiate asocierile dintre structurile bacteriene și statusul de fumător, IMC sau prezența antigenului HLA-B27. Un alt element care a conferit unicitate acestei lucrări l-a constituit analiza microbiotei intestinale la pacienții care au prezentat asocierea dintre BII și SA.

Ambele studii susțin rolul important al evaluării interdisciplinare (gastroenterolog, reumatolog) în situația

unor afecțiuni cu mecanisme patogenice comune precum BII și SA. Abordarea multidisciplinară a acestor cazuri reprezintă o tendință actuală și care duce la un management optim.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:110–119.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 1116-1122.
3. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1153-1159.
4. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2013:1–10.
5. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohns Colitis.* 2014 Nov;8(11):1506-1515.
6. Cosnes J, Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1785-1794.
7. Nielsen KR, Jacobsen S, Olsen K, et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in

- the Faroe Islands during 2005–2009. P637 *J Crohns Colitis* 2013;7:S266.
8. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, *et al.* Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:29–34.
 9. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, *et al.* Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of greek patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016, 429–436.
 10. Yung-Cheng Hsu, Tzee-Chung Wu, Yu-Cheng Lo, Li-Shu Wang. Gastrointestinal complications and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in Taiwan: A population-based study. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2017;80:56-62.
 11. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59:1200-1206.
 12. Willing B, *et al.* Twin studies reveal specific imbalances in the mucosa-associated microbiota of patients with ileal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15:653–660.
 13. Willing BP, *et al.* A Pyrosequencing Study in Twins Shows That Gastrointestinal Microbial Profiles Vary With Inflammatory Bowel Disease Phenotypes. *Gastroenterology*. 2010; 139:1844–1854.
 14. Wills ES, Jonkers DM, Savelkoul PH, *et al.* Fecal Microbial Composition of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients in Remission and Subsequent Exacerbation. *PLoS ONE*. 2014; 9.

15. Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, et al. Dynamics of the human gut microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Nature microbiology*. 2017;2:17004. doi:10.1038/nmicrobiol.2017.4.
16. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:13780-13785.
17. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13:R79.
18. Sommer F, Rühlemann MC, Bang C, et al. Microbiomarkers in inflammatory bowel diseases: caveats come with caviar. *Gut*. 2017 Oct;66(10):1734-1738.
19. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al. Reduced diversity of faecal Microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006;55:205–211.
20. Wen C, Zheng Z, Shao T, et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis. *Genome Biol*. 2017 Jul 27;18(1):142.
21. Costello ME, Ciccio F, Willner D, et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Mar;67(3):686-691.
22. Stoll ML. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol*. 2015 Aug;159(2):134-142.

